

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-263183

(43)Date of publication of application : 17.09.2002

(51)Int.Cl.

A61L 27/00

A61L 29/00

A61L 33/00

(21)Application number : 2001-067280

(71)Applicant : ASAHI KASEI CORP

(22)Date of filing : 09.03.2001

(72)Inventor : KIGUCHI AKIRA
KOMIYAMA MASAMI

(54) BIOCOMPATIBLE MATERIAL

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a biocompatible material which suppresses the multilayer adsorption of protein and is advantageous for medical materials, etc., for which excellent biocompatibility is called in the long term use.

SOLUTION: This biocompatible material consists of a polymer formed of a functional group of sulfone and/or sulfoxide and aliphatic chain. This material is suitable for artificial organs, such as artificial kidneys and artificial lungs, medical treatment appliances, such as blood tubes and catheters used for the same, blood filters, blood component adsorbents, etc.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-263183

(P2002-263183A)

(43) 公開日 平成14年9月17日 (2002.9.17)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
A 6 1 L 27/00		A 6 1 L 27/00	U 4 C 0 8 1
	29/00	29/00	W
	33/00	33/00	C

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2001-67280 (P2001-67280)	(71) 出願人	000000033 旭化成株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
(22) 出願日	平成13年3月9日 (2001.3.9)	(72) 発明者	木口 昌 神奈川県川崎市川崎区夜光1丁目3番1号 旭化成株式会社内
		(72) 発明者	小宮山 政美 神奈川県川崎市川崎区夜光1丁目3番1号 旭化成株式会社内
		Fターム (参考)	4C081 AB31 AB32 AB34 AB35 AC06 AC08 BA01 CA281

(54) 【発明の名称】 生体適合性材料

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 蛋白の多層吸着を抑制し、長期使用した場合にも優れた生体適合性が求められる医療用材料などに有用な生体適合性材料の提供。

【解決手段】 スルホン及び／又はスルホキシドの官能基と脂肪族鎖から形成されるポリマーからなる生体適合性材料。人工腎臓、人工心肺などの人工臓器、それらに使用する血液チューブ、カテーテルなどの医用器具、血液フィルターや血液成分吸着剤などに適している。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 スルホン及び／又はスルホキシドの官能基と脂肪族鎖とから形成されるポリマーからなる生体適合性材料。

【請求項2】 スルホン及び／又はスルホキシドの官能基と上記脂肪族鎖とが交互に結合されて主鎖のコポリマーを形成している請求項1記載の生体適合性材料。

【請求項3】 脂肪族鎖がエチレン基、プロピレン基、ブチレン基、ペンチレン基及びヘキシレン基から選ばれた一種又は二種以上の組み合わせである請求項2記載の生体適合性材料。

【請求項4】 脂肪族鎖がエチレン基、プロピレン基、ブチレン基及びペンチレン基から選ばれた一種又は二種以上の組み合わせである請求項2記載の生体適合性材料。

【請求項5】 上記脂肪族鎖がエチレン基、プロピレン基及びブチレン基から選ばれた一種又は二種以上の組み合わせである請求項2記載の生体適合性材料。

【請求項6】 脂肪族鎖がエチレン基、プロピレン基、又はエチレン基とプロピレン基との組み合わせである請求項2記載の生体適合性材料。

【請求項7】 官能基がスルホン、脂肪族鎖がエチレン基とプロピレン基の組み合わせであり、エチレン基とプロピレン基の比率がモル比で4:6〜0:10である請求項2記載の生体適合性材料。

【請求項8】 官能基がスルホキシド、脂肪族鎖がエチレン基とプロピレン基の組み合わせであり、脂肪族鎖のエチレン基とプロピレン基の比率がモル比で6:4〜2:8である請求項2記載の生体適合性材料。

【請求項9】 脂肪族鎖が主鎖を形成し、スルホン及び／又はスルホキシドの官能基が側鎖に含まれる構造のポリマーからなる請求項1記載の生体適合性材料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は生体又は生体成分と接触する医療器具、具体的には、人工腎臓、人工心臓などの人工臓器、それらに使用する血液チューブなどの医用器具、血液フィルターや血液成分吸着剤などに適した生体適合性に優れたポリマーからなる生体適合性材料に関する。さらに詳しくは、スルホン及び／又はスルホキシドの官能基と脂肪族鎖から形成されるポリマーからなる、医療用材料等に適した生体適合性材料に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、医療技術の進歩に伴って、生体組織や血液と、各種の材料が接触する機会は増加しており、材料の生体親和性が大きな問題になってきた。中でも、蛋白質や血球などの生体成分が材料表面に吸着し変性することは、血栓形成、炎症反応等の、通常では認められない悪影響を生体側に引き起こすばかりでなく、材料の劣化にもつながり、医療用材料の根本的、かつ、緊

急に解決せねばならない重要な課題となってきている。

【0003】例えば、血液の体外循環に用いる血液回路や血管内に挿入するカテーテルなどの部材は、外科的医療において必要不可欠なものであり、これらの技術の進展に大きく貢献してきた。医療用材料として、高い機械的強度及び成形性の観点から、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリメタクリル酸メチル、シリコーンゴム、ポリテトラフルオロエチレン、セルロースなどの汎用樹脂が使用されている。これらの素材の機械的物性が部材としての要求特性に大きく考慮されてきた一方で、血液適合性については全く改善されず、主に、ヘパリンなどの抗凝固剤の血中投与により、かろうじて血液凝固などの異物反応を抑制していた。

【0004】しかしながら、最近ヘパリンの長期継続投与による脂質代謝異常などの肝臓障害、出血時間の延長あるいはアレルギー反応等の副作用を併発することが認められている。以上の背景から、これら血液接触型医療器材を使用する際に、抗凝固剤の使用量を低減させるか、全く使用しなくても血液凝固を引き起こさない、血液適合性に優れた素材の開発が強く望まれるようになってきた。また、細胞培養の担体やDDS（ドラッグデリバリーシステム）のキャリア、創傷被覆材などにも生体適合性が求められている。こうした背景から様々な材料開発がこれまで行われてきた。

【0005】例えば、基材表面を網目構造にし、そこに血管内皮細胞を増殖させ、その表面をもってして血栓形成を抑制する材料がある（A.Voorhees et al., Ann Surg., 332(1952)）。これらの材料は、いかに偽内膜を薄くするか、その脱落を起こしにくくするかが問題であり、未だ安定した材料は得られていない。抗血液凝固剤のヘパリンを基材表面に固定化し、血液適合性を高めた材料の開発も行われた（V.Cott et al., Science, 142, 1297(1963)）。しかし血中にはヘパリン分解酵素が存在するので、最終的にはヘパリンが失活してしまい、このタイプのものは長期の使用ができない、という問題を抱えている。

【0006】また、血栓溶解剤であるウロキナーゼを基材表面に固定化させる方法も考えられている（B.Kusserow et al., Trans.Am.Soc.Artif.Int.Organs., 17, 1(1971)）が、固定化されたウロキナーゼは活性が低くなってしまい、期待した効果が得られなくなってしまう、という問題があり、ウロキナーゼの活性が低下しない固定化方法が望まれている。血液成分の吸着を抑制するような合成高分子を表面に固定化する試みもなされている（E.Merrill, Ann.N.Y.Acad.Sci., 6, 283(1977)）。水溶性で、高い運動性を有するポリエチレンオキサイドの固定化はその一例で、分子鎖の運動がいわゆる散漫層を形成し、蛋白質の吸着が抑制され血栓が形成しにくくなるが、このような高含水のポリマーは血小板へダメージを与えやすい、という欠点を有しているとの報告（B.D.RATNER et

al, J. of Polymer Sci.: Polymer Symposium 66, (1979)) もある。

【0007】表面修飾においては、血管内面を覆う内皮細胞が最も理想的な材料であるとの観点から、この細胞膜の主成分であるリン脂質を利用したポリマーが色々と合成され、研究が進められている。中でも、ホスホリルコリン基を有するメタクリル酸エステル、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC) は優れた血液適合性を示し (Y. Iwasaki et al., J. Biomed. Mater. Res., 36, 508 (1997))、各種医療用具への応用が検討されている。しかし、材料自身及び固定化方法の煩雑さによる高コスト化、均質な固定化表層の獲得の困難さ、といった面での問題が残っている。

【0008】他方で、上例のような表面固定化法とは異なり、材料表面の構造制御によって抗血栓性を発現させる試みもある。この方法は、これまで述べてきた方法が抱える固定化材料の脱落等の問題を根本から解決するものであり、幅広い応用が期待されるものである。これらは材料表面と血漿蛋白及び血小板との間の物理化学的因子に基づいた相互作用に着目した設計がなされている。中でも、材料表面上に微小な表面自由エネルギー差を形成させた材料が高い血液適合性を示すことが報告されている。代表例としては、ポリマー表面に親水-疎水マイクロドメイン構造を有するヒドロキシエチルメタクリレート-スチレン-ヒドロキシエチルメタクリレートブロック共重合体 (C. Nojima et al., ASAIO Transactions, 33, 596 (1987)) や、ポリマーの結晶性を制御した、ポリアミドセグメントを有するポリプロピレンオキシドブロック共重合体 (N. Yui et al., J. Biomed. Mater. Res., 20, 929 (1981)) 等があるが、血液との接触に際して補体の活性化を促すアミノ基や水酸基といった官能基を持っており、血液適合性材料としては不十分である。

【0009】一方、硫酸化物を含有した高分子を用いた医用材料としては、脂肪酸スルホンに関しては、例えば、遠藤により報告されているもの (金沢大学十全医学会雑誌 Vol. 94, No. 3, P466-478 (1985)) や、特開昭58-92446号公報には、1, 5-シクロオクタジエンと二酸化硫黄の共重合で合成した脂肪酸ポリスルホンの膜が開示されている。これらはいずれも、人工肺に用いる材料として、酸素透過性の向上を目的としたものであり、血漿タンパク質の吸着の抑制や抗血栓性などの生体適合性の改善については言及していない。また、D. N. Gray により炭素数6から18の α オレフィンと二酸化硫黄を共重合させて得た脂肪酸ポリスルホン (Polymer Engineering and Science, October, Vol. 17, No. 10, 719-723 (1997)) が、やはり人工肺用材料として報告されているが、生体適合性については炭素数16の脂肪酸ポリスルホンの血液凝固性を確認しているのみである。ガラスやシリコン化ガラス表面に比べて血栓生成時間の延長を認めているが、これは長い脂肪酸鎖の低い自由エネルギー

による影響と結論づけている。

【0010】以上述べたように、抗血栓性などの生体適合性を目的として積極的にスルホンの官能基を導入したものは見当たらない。スルホキシドに関しては、Li Deng らにより、金単体上に形成させたトリ (プロピレンスルホキシド) 基を持つアルカンチオレートとウンデカンチオールの混合物からなる自己集合単分子層では、その表面へのタンパク吸着が減少することが報告されている (J. Am. Chem. Soc., Vol. 118, No. 21, 5136-5137 (1996)) が、このスルホキシドは繰り返し単位が3程度のオリゴマーであり、ポリマーとしてのスルホキシドの生体適合性を調べた例は見当たらない。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、前記課題を解決し、生体又は生体成分と接触する医療器具、具体的には、人工腎臓、人工心臓などの人工臓器、それらに使用する血液チューブなどの医用器具、血液フィルターや血液成分吸着剤などに適した生体適合性材料を提供することにある。

【0012】

【課題を解決するための手段】一般に、血液と接触した材料表面にはアルブミン、 γ -グロブリン、フィブリノーゲンのような血漿蛋白が吸着し、その後、これらは高次構造を変化させる。この高次構造の変化により、更なる蛋白の吸着が促進され、材料表面には多層の蛋白吸着層が形成される。このような多層蛋白吸着層は、これと接触する血小板を活性化させ、最終的には血液が凝固することとなる。そのため、血漿蛋白の材料表面への吸着を抑制し、血小板の活性化を回避することが血液適合性をはじめとする生体適合性を得る上で重要であると考えられている。

【0013】例えば、「高分子と医療」(竹本喜一ほか、P5、三田出版会 (1989)) によれば、血漿タンパク質との相互作用が著しく低い材料表面は、優れた抗凝性を示すことが指摘されている。材料表面への蛋白の吸着に関しては、材料に収着された水の構造が材料表面と蛋白との相互作用をコントロールする重要な因子であり、収着水構造がバルク水の構造と類似している場合にタンパク質の吸着が大幅に抑制されることをすでに本出願人が見出している (特開平09-122462号公報)。

【0014】すなわち、材料表面と高分子溶質の存在する水溶液が接する面においては、通常、様々な界面現象が観測される。例えば、高分子溶質が蛋白質であり、材料が疎水性の強いものであれば、多量の蛋白質の吸着が観測される。材料表面を親水性に加工することによって、ある程度の吸着の抑制は可能であるが、多くの例外が認められ、親水性 (濡れ性)、すなわち、蛋白非吸着表面といえる程単純な現象ではないことが知られている。

【0015】本出願人は、材料近傍の水構造に着目し、

収着水構造を解析する上で赤外吸収スペクトルを用い、種々の官能基を有する材料の収着水構造と蛋白質の吸着特性に関し研究を行った結果、赤外吸収スペクトルにおける材料表面と相互作用した水の吸収バンドの分布がバルク水のそれに近いほど、材料表面への蛋白質の吸着が抑制される傾向があることを見出している。本発明者は、種々の官能基に相互作用する水の構造に関して鋭意検討した結果、スルホン基、スルホキシド基に相互作用する水の構造が特にバルク水に近いことを発見し、これらの官能基を含有するポリマーが蛋白質の吸着を大幅に抑制し得ることを見出し、本発明を完成するに至ったものである。

【0016】すなわち、本発明は、スルホン及び／又はスルホキシドの官能基と脂肪族鎖とから形成されるポリマーからなる生体適合性材料である。本発明の材料は生体適合性に優れているために、特に、生体や生体成分に接触する医療器具、具体的には人工臓器、人工臓器を使用するための各種器具、医療基材等の材料として用いた場合、長期にわたって使用することができる。

【0017】

【発明の実施の形態】以下、本発明について詳細に説明する。材料表面の収着水構造を評価するために、本発明者らは、赤外吸収スペクトルの収着水由来である 3400 cm^{-1} 付近の吸収ピークの重心波数を用いた。赤外吸収スペクトルにおける 3400 cm^{-1} 付近の吸収ピークを 3650 cm^{-1} 付近、 3550 cm^{-1} 付近、 3450 cm^{-1} 付近、 3250 cm^{-1} 付近の4種のコンポーネントにカーブフィッティングプログラムを用いて分離する。得られた各コンポーネントのピーク波数及び相対面積比より、相対面積比を重みとして重みつき平均により重心波数(C_{w})を求める。

【0018】一般に、表面への蛋白吸着が比較的多いとみられる、例えば、芳香族ポリスルホンやポリメタクリル酸メチル、ポリアクリロニトリルの主たる官能基である、芳香環、エステル結合、ニトリル基を有するトルエン、酢酸メチル、アセトニトリルに水を1質量%添加し相互作用した水の赤外吸収スペクトルを調べてみると、その重心波数はそれぞれ 3653 cm^{-1} 、 3573 cm^{-1} 、 3549 cm^{-1} であり、バルク水の 3366 cm^{-1} より大きく高波数側に偏っている。

【0019】これに対して、一般に、蛋白質の吸着を抑制する傾向のある、例えば、ポリエチレングリコールやポリビニルピロリドンの主たる官能基であるエーテル結合、アミド結合を有するテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドに水を1質量%添加し相互作用した水の赤外吸収スペクトルを調べると、その重心波数は 3507 cm^{-1} 、 3480 cm^{-1} と比較的バルク水に近い数字を示した。このことから相互作用する水の構造がバルク水に近くなる官能基を有する材料表面ほど蛋白質の吸着が抑制されることが推定される。

【0020】ところが、親水性の官能基として、スルホン基、スルホキシド基を有するジメチルスルホン、ジメチルスルホキシドに水を1質量%添加し、相互作用した水の赤外吸収スペクトルを調べると、驚くべきことに、その重心波数はそれぞれ 3405 cm^{-1} 、 3440 cm^{-1} で、バルク水のそれにさらに近いことがわかった。本発明者らはこの知見をもとに、スルホン基、スルホキシド基を有するポリマーとしてエチレンスルホンプロピレンスルホン共重合体及びエチレンスルホキシドプロピレンスルホキシド共重合体を合成し、その膜を作製して蛋白質の吸着を調べてみたところ、予想通り、大幅な蛋白吸着抑制効果が達成されることを確認できた。

【0021】ポリマーの構造としては、スルホン基、スルホキシド基の特性をより顕著に発揮させるため、それ以外の構造の影響はできるだけ小さい方がよい。疎水性の強い芳香族鎖は避けるべきで、脂肪族鎖が好ましく、しかも可能な限り鎖長は短い方がよい。本発明の生体適合性材料を形成する脂肪族鎖は、直鎖状、枝分かれ状のいずれでもよく、このようなものとしては、例えば、スルホン基やスルホキシド基がポリマーの主鎖にある場合、炭素数2の場合はエチレン鎖、炭素数3の場合は1, 3-プロピレン鎖、1-メチルエチレン鎖、炭素数4の場合は1, 4-ブチレン鎖、1-メチル-1, 3-プロピレン鎖、2-メチル-1, 3-プロピレン鎖、1, 1-ジメチルエチレン鎖、1, 2-ジメチルエチレン鎖、炭素数5の場合は1, 5-ペンチレン鎖、1-メチル-1, 4-ブチレン鎖、2-メチル-1, 4-ブチレン鎖、1, 1-ジメチル-1, 3-プロピレン鎖、1, 2-ジメチル-1, 3-プロピレン鎖、1, 3-ジメチル-1, 3-プロピレン鎖、1-エチル-1, 3-プロピレン鎖、2-エチル-1, 3-プロピレン鎖、1-プロピルエチレン鎖、2-プロピルエチレン鎖、炭素数6の場合は1, 6-ヘキシレン鎖、1-メチル-1, 5-ペンチレン鎖、2-メチル-1, 5-ペンチレン鎖、3-メチル-1, 5-ペンチレン鎖、1, 1-ジメチル-1, 4-ブチレン鎖、1, 2-ジメチル-1, 4-ブチレン鎖、1, 3-ジメチル-1, 4-ブチレン鎖、1, 4-ジメチル-1, 4-ブチレン鎖、2, 3-ジメチル-1, 4-ブチレン鎖、1-エチル-1, 4-ブチレン鎖、2-エチル-1, 4-ブチレン鎖、1-(1-プロピル) 1, 3-プロピレン鎖、1-(2-プロピル) 1, 3-プロピレン鎖、2-(1-プロピル) 1, 3-ブチレン鎖、2-(2-プロピル) 1, 3-プロピレン鎖、1-エチル-2-メチル-1, 3-プロピレン鎖、1-エチル-3-メチル-1, 3-プロピレン鎖、1-メチル-2-メチル-1, 3-プロピレン鎖、1, 2, 3-トリメチル-1, 3-プロピレン鎖、1-ブチルエチレン鎖、1-メチルプロピルエチレン鎖、2-メチルプロピルエチレン鎖、2-メチル-2-プロピルエチレン鎖、1-(1-プロピル)-2-メチルエチレン

鎖、1-(2-プロピル)-2-メチルエチレン鎖、1-(1-プロピル)-1-メチルエチレン鎖、1-(2-プロピル)-1-メチルエチレン鎖、1,2-ジエチルエチレン鎖などが挙げられる。スルホン基やスルホキシド基がグラフトなど側鎖にある場合も炭素の基本骨格は上記と同様である。

【0022】本発明の化合物の合成法の例としては、触媒を用いて重合したポリアルキルスルフィドを酸化して得る方法が挙げられる。ポリアルキルスルフィドはエビスルフィド類のカリウム-トキシド等を用いたアニオン重合、ジエチル亜鉛、過塩素酸マグネシウムなどを触媒とした開環重合、ビニルスルフィドやアリルスルフィドのラジカル重合、ジハロアルカンとジチオール

の縮重合等の方法で得ることができる。ポリアルキルスルフィド中のスルフィド基を過酸化水素水と酢酸の混合液もしくは過酸化水素水と蟻酸の混合液により酸化して、目的のスルホキシドやスルホンの官能基を含有する脂肪族鎖を有するポリマーを得ることができる。スルホキシドやスルホンの官能基はそれぞれ単独のみでもいいし、

両者が任意の割合で混在していてもよい。【0023】本発明の化合物でスルホン基を有するものは、工業的には、対応するオレフィン類と二酸化硫黄の共重合で直接合成することができる。さらに還元剤を用いて容易にスルホキシド基を有するものへの変換が可能である。還元を制御することにより、スルホン基とスルホキシド基を任意の割合で含有するポリマーを得ることもできる。この方法は原料コストが非常に安価であり、大量生産に適した優れた製造方法である。

【0024】スルホン基やスルホキシド基が側鎖にある場合の化合物の合成法としては、分子内にスルフィド基とエチレン結合(炭素二重結合)を有するモノマー、例えばビニルメチルスルフィドやアリルメチルスルフィドなどを、ラジカル重合やイオン重合などで炭素二重結合の開裂により重合したポリマーを上記と同様の方法で酸化して得る方法が挙げられる。スルフィド基ではなく、スルホン基やスルホキシド基を有しているモノマーであれば、重合後に酸化する必要はない。

【0025】本発明の化合物は、その赤外線吸収スペクトルが 1020 cm^{-1} 付近においてスルホキシド基由来の特性吸収、 1120 cm^{-1} 及び 1320 cm^{-1} 付近においてスルホン基由来の特性吸収を示すので、これによって同定することができる。本発明の化合物は、脂肪族鎖の構造を選択することにより、水や有機溶剤に対する溶解性を制御することができる。本発明の化合物が水溶性であると、水分の含有量の多い生体や生体成分に接した際、使用に耐えうる十分な強度が維持できなくなり、基材として好ましくない。また、別素材の基材にコーティングした場合や基材ポリマーにブレンドした場合、使用時に本発明の化合物が水分の含有量の多い生体や生体成分側に溶出してしまい、基材に付与した生体適

合性の効力を損なう恐れがある。

【0026】本発明の化合物を他の素材にコーティングしたりブレンドする場合、ジメチルアセトアミドやジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンなどの有機極性溶媒に可溶であることが好ましい。脂肪族ポリスルホキシドの場合、例えば、脂肪族鎖がエチレン鎖とプロピレン鎖のとき、エチレン：プロピレン比がモル比で6：4を越えると有機溶媒に溶けず、2：8未満であると水に溶解する。一方、脂肪族ポリスルホンや脂肪族ポリスルホキシドに比べると水溶性は低い傾向がある。エチレン：プロピレン比が4：6以下では、ジメチルアセトアミドやジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンなどの有機極性溶媒に実質的に溶解可能であり、しかも水に不溶である。エチレン：プロピレン比が4：6を越えると有機溶媒に溶けなくなる。

【0027】本発明の化合物の分子量は、それ自体を基材として用いる場合は、数平均分子量で30,000～300,000が好ましい。数平均分子量が300,000を越えると成形が難しくなり、30,000未満になると機械的強度が低下する。他の基材材料にブレンドしたりコーティングしたりして用いる場合は、数平均分子量で5,000～100,000が好ましい。数平均分子量が100,000を越えるとコーティングが困難になり、5,000未満では水に溶出しやすくなる。

【0028】本発明の化合物は、分子量や脂肪族鎖の構造を適当に選ぶことにより、基材そのものとして用いることができるが、用途によっては本発明品を溶剤に溶解し、他の基材表面にコーティングしてもよく、他のポリマーとブレンドして用いることもできる。いずれの場合でも、本発明のポリマーは水に不溶なので、使用時に溶出することなく、優れた生体適合性を持続して発揮することができる。

【0029】

【発明の実施の形態】実施例によって本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの例によって限定されるものではない。

【0030】

【参考例1】ジメチルスルホン(関東化成製)10gに蒸留水(和光純薬製)0.1gを添加し、60℃で十分攪拌混合したのち、少量採取し、これを赤外吸収スペクトル測定用窓材である2枚のフッ化カルシウム板にはさみ、日本分光製FT/IR300を用い、25℃で15回積算測定して透過法赤外吸収スペクトルを求めた。予め、蒸留水を添加していないジメチルスルホンの赤外吸収スペクトルを測定しておき、差スペクトルをとることにより、ジメチルスルホンと相互作用した水の赤外吸収スペクトルを得た。

【0031】得られた赤外吸収スペクトルにおける水の伸縮振動の吸収に由来する 3400 cm^{-1} 付近の吸収ピークを、約 3650 cm^{-1} 、約 3550 cm^{-1} 、約34

50 cm⁻¹及び約3250 cm⁻¹を中心とする4種のコンポーネントにカーブフィッティングプログラムを用いて分離した。得られた各コンポーネントのピーク波数及び相対面積比より、相対面積比を重みとして重みつき平均により重心波数を求め、 $C_{\text{..}} = 3405 \text{ cm}^{-1}$ を得た。

【0032】

【参考例2】ジメチルスルホキシド（和光純薬製）10 gに蒸留水（和光純薬製）0.1 gを添加し、25℃で十分攪拌混合したのち、少量採取し、赤外吸収スペクトル測定用窓材である2枚のフッ化カルシウム板にはさみ、参考例1と同様の条件で赤外吸収スペクトルを測定した。別途、蒸留水を添加していないジメチルスルホキシドの赤外吸収スペクトルを測定しておき、差スペクトルをとることにより、ジメチルスルホキシドと相互作用した水の赤外吸収スペクトルを得た。得られた赤外吸収スペクトルから参考例1と同様にして重心波数を求め、 $C_{\text{..}} = 3440 \text{ cm}^{-1}$ を得た。

【0033】

【参考例3】酢酸メチル（和光純薬製）10 gに蒸留水（和光純薬製）0.1 gを添加し、25℃で十分攪拌混合したのち、少量採取し、赤外吸収スペクトル測定用窓材である2枚のフッ化カルシウム板にはさみ、参考例1と同様の条件で赤外吸収スペクトルを測定した。別途、蒸留水を添加していない酢酸メチルの赤外吸収スペクトルを測定しておき、差スペクトルをとることにより、酢酸メチルと相互作用した水の赤外吸収スペクトルを得た。得られた赤外吸収スペクトルから参考例1と同様にして重心波数を求め、 $C_{\text{..}} = 3573 \text{ cm}^{-1}$ を得た。

【0034】

【参考例4】少量の蒸留水（バルク水）を赤外吸収スペクトル測定用窓材である2枚のフッ化カルシウム板にはさみ、参考例1と同様の条件で赤外吸収スペクトルを測定した。得られた赤外吸収スペクトルから参考例1と同様にして重心波数を求め、 $C_{\text{..}} = 3366 \text{ cm}^{-1}$ を得た。その赤外吸収スペクトルとカーブフィッティングした様子を図1に示す。

【0035】

【実験例1】本実施例で用いられる蛋白付着量評価法として、マイクロBCA法による定量法を示す。ウシヤーグロブリン20 mg（SIGMA社製）を2 mlの1 M磷酸緩衝液（和光純薬製）に溶解し、その蛋白溶液に試験平膜（約1×1 cm）を37℃で1時間浸漬させた。その後、試験片を1 M磷酸緩衝液で洗浄し、1%のドデシル硫酸ナトリウム（和光純薬製）を溶解させた1 M磷酸緩衝液0.5 mlに37℃で4時間浸漬して吸着した蛋白を溶解させた。この液中の蛋白濃度をマイクロBCAプロテインアッセイキット（PIERCE社製）を用いて定量した。

【0036】マイクロBCAキットによる蛋白の定量は

取り扱い説明書に従って行った。試料を0.5 ml採取し、調製済みのマイクロBCA試薬液を0.5 ml加えて軽く攪拌し、60℃で1時間加熱した後、紫外分光光度計で562 nmの波長における吸光度を測定した。あらかじめ作製した検量線を使って蛋白濃度を求め、膜の単位面積あたりの蛋白吸着量を算出した。

【0037】

【実施例1】エチレンスルフィド4.9 gとプロピレンスルフィド14.0 g（ともに関東化成製）を過塩素酸マグネシウム44.8 mg（和光純薬製）を溶解した酢酸エチル254 mgと混合し、密閉容器に入れて70℃で5時間攪拌して重合した。これを40 mlの1-メチル-2-ピロリドン（和光純薬製）に溶解して1000 mlのエタノールに滴下し、ポリマーの白色沈殿物を得た。

【0038】沈殿物をエタノールでよく洗浄して60℃で減圧下エタノールを除去して、ポリスルフィド14.0 gを得た。次に、このポリスルフィド1 gを60 mlの1-メチル-2-ピロリドンに溶解したものに、30%過酸化水素水4 mlと蟻酸20 mlの混合液を攪拌しながらゆっくり滴下した。すぐに発熱が起り、スルフィドはスルホンに酸化され、エチレンスルホンプロピレンスルホン共重合体の沈殿が生成した。これを遠心沈降して上澄みを入れ替える洗浄法を3回繰り返して精製した後、60℃で4時間減圧乾燥して白色固体エチレンスルホンプロピレンスルホン共重合体0.85 gを得た。

【0039】次に、このエチレンスルホンプロピレンスルホン共重合体0.1 gをジメチルスルホキシド（和光純薬製）0.6 gに溶解した溶液をポリエチレンシート上にドクターブレードで流延し、減圧下60℃で5時間加熱して脱溶媒しエチレンスルホンプロピレンスルホン共重合体の平膜Aを得た。得られた平膜Aを湿度70% RH、温度25℃の雰囲気下に1時間静置した後、手早く2枚のフッ化カルシウム板に挟んで赤外吸収スペクトルを測定した。別途、乾燥した同膜の赤外吸収スペクトルを測定しておき、差スペクトルをとることにより、膜に収着した水の赤外吸収スペクトルを得た。

【0040】参考例1と同様の測定条件とカーブフィッティング条件で平膜Aの収着水の重心波数（ $C_{\text{..}}$ ）を求めた。その結果を表1に示す。得られた平膜Aについて実験例1に従って蛋白吸着試験を実施した。その結果を表2に示す。

【0041】

【実施例2】アリルメチルスルフィド10 gに10 mgのアゾイソブチロニトリルを添加して密閉容器に仕込み、脱気操作を行った後、60℃で10時間攪拌して重合した。その後、重合物を40 mlの1-メチル-2-ピロリドン（和光純薬製）に溶解して1000 mlのエタノールに滴下し、ポリマーの褐色沈殿物を得た。沈殿物をエタノールでよく洗浄して60℃で減圧下エタノール

ルを除去して、ポリスルフィド7.5gを得た。

【0042】次に、このポリスルフィド1gを60mlの1-メチル-2-ピロリドンに溶解したものに、30%過酸化水素水4mlと蟻酸20mlの混合液を攪拌しながらゆっくり滴下した。すぐに発熱が起り、スルフィドはスルホンに酸化され、ポリアリルメチルスルホンの沈殿が生成した。これを遠心沈降して上澄みを入れ替える洗浄法を3回繰り返して精製した後、60℃で4時間減圧乾燥して白色固体ポリアリルメチルスルホン0.81gを得た。

【0043】次に、このポリアリルメチルスルホン0.1gをジメチルスルホキシド（和光純薬製）0.6gに溶解した溶液をポリエチレンシート上にドクターブレードで流延し、減圧下60℃で5時間加熱して脱溶媒し、ポリアリルメチルスルホンの平膜Bを得た。得られた平膜Bを湿度70%RH、温度25℃の雰囲気下に1時間静置した後、手早く2枚のフッ化カルシウム板にはさんで赤外吸収スペクトルを測定した。別途乾燥した同膜の赤外吸収スペクトルを測定しておき、差スペクトルをとることにより、膜に収着した水の赤外吸収スペクトルを得た。参考例1と同様の測定条件とカーブフィッティング条件で平膜Bの収着水の重心波数($C_{\text{H}_2\text{O}}$)を求めた。その結果を表1に示す。得られた平膜Bについて実験例1に従って蛋白吸着試験を実施した。その結果を表2に示す。

【0044】

【比較例1】ポリ塩化ビニル（和光純薬製）1gをN、N-ジメチルホルムアミド（和光純薬製）6gに溶解した溶液をガラス板にドクターブレードで流延し、減圧下60℃で5時間加熱して脱溶媒しポリ塩化ビニルの平膜Cを得た。得られた平膜Cを湿度98%RH、温度25℃の雰囲気下に1時間静置した後、手早く2枚のフッ化カルシウム板に挟んで赤外吸収スペクトルを測定した。別途、乾燥した同膜の赤外吸収スペクトルを測定しておき、差スペクトルをとることにより、膜に収着した水の赤外吸収スペクトルを得た。参考例1と同様の測定条件とカーブフィッティング条件で平膜Cの収着水の重心波数($C_{\text{H}_2\text{O}}$)を求めた。その結果を表1に示す。得られた平膜Cについて実験例1に従って蛋白吸着試験を実施した。その結果を表2に示す。

【0045】

【実験例2】本実施例で用いられる蛋白付着量評価法として赤外吸収スペクトルによる定量法を示す。ウシγグロブリン20mg（SIGMA社製）を2mlの1M磷酸緩衝液（和光純薬製）に溶解し、その蛋白溶液に試験平膜（約1×1cm）を37℃で1時間浸漬させた。試験片を1M磷酸緩衝液で洗浄後、精製水で洗浄してデシケータ中で乾燥させた。十分乾燥した試験平膜について、赤外吸収スペクトルを測定した。

【0046】測定条件は、日本分光製赤外分光光度計F

T/IR300を用いて温度25℃、湿度20%以下で透過で測定した。得られたスペクトルにおいてγグロブリンの吸収に基づく1600 cm^{-1} から1720 cm^{-1} の範囲の吸収強度を求め吸着蛋白量の指標とした。

【0047】

【実施例3】エチレンスルフィド9.7gとプロピレンスルフィド8.0gを過塩素酸マグネシウム44.8mgを溶解した酢酸エチル254mgと混合し、密閉容器に入れて70℃で5時間攪拌して重合した。これを40mlの1-メチル-2-ピロリドンに溶解して1000mlのエタノールに滴下し、ポリマーの白色沈殿物を得た。

【0048】沈殿物をエタノールでよく洗浄して60℃で減圧下エタノールを除去し、ポリスルフィド16gを得た。次に、このポリスルフィド1gを60mlの1-メチル-2-ピロリドンに溶解したものに、30%過酸化水素水4mlと酢酸20mlの混合液を攪拌しながらゆっくり滴下した。30℃で一晩放置すると、ポリスルホキシドが沈殿した。エタノールで沈殿をよく洗浄した後、60℃で4時間減圧下エタノールを除去して、白色固体エチレンスルホキシドプロピレンスルホキシド共重合体0.70gを得た。

【0049】続いて、芳香族ポリスルホン（UDEL P-1700（登録商標）、テイジンアモコエンジニアリングプラスチック株式会社製）22質量部を1-メチル-2-ピロリドン76質量部に溶解したものに、エチレンスルホキシドプロピレンスルホキシド共重合体2質量部を添加して溶解し、製膜用ドーブを調整した。ドクターブレードを用いて、得られたドーブをガラス板上にキャストした後、50℃に温調された1-メチル-2-ピロリドン：水=95：5の凝固浴中へ1分間浸漬し、続いて1-メチル-2-ピロリドン：水=50：50の凝固浴中へ20分間浸漬して相分離させた後、60℃の熱水で20分づつ3回繰り返して洗浄して平膜Dを得た。

【0050】得られた平膜Dを湿度98%RH、温度25℃の雰囲気下に1時間静置した後、手早く2枚のフッ化カルシウム板に挟んで赤外吸収スペクトルを測定した。別途、乾燥した同膜の赤外吸収スペクトルを測定しておき、差スペクトルをとることにより、膜に収着した水の赤外吸収スペクトルを得た。参考例1と同様の測定条件とカーブフィッティング条件で平膜Dの収着水の重心波数($C_{\text{H}_2\text{O}}$)を求めた。その結果を表3に示す。平膜Dについて実験例2に従って蛋白付着率を評価した結果を表3に示す。

【0051】

【実施例4】実施例3において製膜用ドーブの組成を芳香族ポリスルホン17質量部、1-メチル-2-ピロリドン76質量部、エチレンスルホキシドプロピレンスルホキシド共重合体7質量部とすること以外同様の操作を

行い、平膜Eを得た。得られた平膜Eについて実施例3と同様にして平膜Eの収着水の重心波数(C_{90})を求めた。その結果を表3に示す。平膜Eについて実験例2に従って蛋白付着率を評価した結果を表3に示す。

【0052】

【実施例5】実施例3において製膜用ドーブの組成を芳香族ポリスルホン12質量部、1-メチル-2-ピロリドン76質量部、エチレンスルホキシドプロピレンスルホキシド共重合体12質量部とすること以外同様の操作を行い、平膜Fを得た。得られた平膜Fについて実施例3と同様にして平膜Fの収着水の重心波数(C_{90})を求めた。その結果を表3に示す。さらにその際得た赤外吸収スペクトル及びそれを4つのコンポーネントに分けてカーブフィッティングしたところを図2に示す。概ね、図1のバルク水に近いが、 3250 cm^{-1} 付近の成分の比率がやや小さい。平膜Fについて実験例2に従って蛋白付着率を評価した結果を表3に示す。

【0053】

【実施例6】プロピレンスルフィド20.0gを過塩素酸マグネシウム44.8mgを溶解した酢酸エチル254mgと混合し、密閉容器に入れて70℃で5時間攪拌して重合した。これを40mlの1-メチル-2-ピロリドンに溶解して1000mlのエタノールに滴下し、ポリマーの白色沈殿物を得た。沈殿物をエタノールでよく洗浄して60℃で減圧下エタノールを除去して、ポリプロピレンスルフィド16.0gを得た。

【0054】次に、このポリプロピレンスルフィド1gを60mlの1-メチル-2-ピロリドンに溶解したものに、30%過酸化水素水4mlと蟻酸20mlの混合液を攪拌しながらゆっくり滴下した。すぐに発熱が起り、スルフィドはスルホンに酸化された。室温で十分反応させた後、200mlの水に投入するとポリプロピレンスルホンの沈殿が生成した。これを遠心沈降して上澄みを入れ替える洗浄法を3回繰り返して精製した後、60℃で4時間減圧乾燥して白色固体ポリプロピレンスルホン0.75gを得た。

【0055】続いて、芳香族ポリスルホン(UDEL P-1700(商標登録)、テイジンアモコエンジニアリングプラスチック株式会社製)22質量部を1-メチル-2-ピロリドン76質量部に溶解したものにポリプロピレンスルホン2質量部を添加して溶解し、製膜用ドーブを調整した。ドクターブレードを用いて、得られたドーブをガラス板上にキャストした後、50℃に温調された1-メチル-2-ピロリドン：水=95：5の凝固浴中へ1分間浸漬し、次いで、1-メチル-2-ピロリドン：水=50：50の凝固浴中へ20分間浸漬して相分離させた後、60℃の熱水で20分づつ3回繰り返して洗浄して平膜Gを得た。得られた平膜Gについて実施例3と同様にして平膜Gの収着水の重心波数(C_{90})を求めた。その結果を表3に示す。平膜Gについて実験例

2に従って蛋白付着率を評価した結果を表3に示す。

【0056】

【実施例7】実施例6において製膜用ドーブの組成を芳香族ポリスルホン17質量部、1-メチル-2-ピロリドン76質量部、ポリプロピレンスルホン7質量部とすること以外同様の操作を行い、平膜Hを得た。得られた平膜Hについて実施例3と同様にして平膜Hの収着水の重心波数(C_{90})を求めた。その結果を表3に示す。さらにその際得た赤外吸収スペクトル及びそれを4つのコンポーネントに分けてカーブフィッティングしたところを図3に示す。概ね、図1のバルク水に近いが、 3650 cm^{-1} 付近の成分の比率がやや大きい。平膜Hについて実験例2に従って蛋白付着率を評価した結果を表3に示す。

【0057】

【比較例2】芳香族ポリスルホン(UDEL P-1700<商標登録>、テイジンアモコエンジニアリングプラスチック株式会社製)24質量部、1-メチル-2-ピロリドン76質量部からなるドーブを調整した。ドクターブレードを用いて、得られたドーブをガラス板上にキャストした後、50℃に温調された1-メチル-2-ピロリドン：水=95：5の凝固浴中へ1分間浸漬し、続いて、1-メチル-2-ピロリドン：水=50：50の凝固浴中へ20分間浸漬して相分離させた後、60℃の熱水で20分づつ3回繰り返して洗浄して平膜Iを得た。

【0058】得られた平膜Iについて、実施例3と同様にして平膜Iの収着水の重心波数(C_{90})を求めた。その結果を表3に示す。さらにその際得た赤外吸収スペクトル及びそれを4つのコンポーネントに分けてカーブフィッティングしたところを図4に示す。図1のバルク水に比べると大きく異なり、低波側の 3250 cm^{-1} 付近の成分が消失し、 3450 cm^{-1} 付近の比率も小さい。相対的に 3650 cm^{-1} 付近と 3550 cm^{-1} 付近の高波数側の成分の比率が大きくなっている。

【0059】平膜Iについて実験例2に従って蛋白付着率を評価した結果を表3に示す。添加材無添加の芳香族ポリスルホン膜に吸着された蛋白の赤外吸収スペクトルにおける吸収強度を1.00(基準)として、脂肪族ポリスルホキシドや脂肪族ポリスルホンを添加した芳香族ポリスルホン膜の場合と比較した。

【0060】

【表1】

平膜試料		重心波数 C_{90} (cm^{-1})
実施例1	平膜A	3407
実施例2	平膜B	3410
比較例1	平膜C	3460

【0061】

【表2】

平膜試料			γ -グロブリン吸着量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
脂肪族ポリスルホン膜(主鎖型)	実施例1	平膜A	0.38
脂肪族ポリスルホン膜(側鎖型)	実施例2	平膜B	0.42
ポリ塩化ビニル膜	比較例1	平膜C	1.08

*【0062】
【表3】

*

平膜試料			$C_{\text{H}_2\text{O}}$ (cm^{-1})	γ -グロブリン吸着量
脂肪族ポリスルホン膜	実施例3	平膜D	3448	0.05
ルホキシド系加膜	実施例4	平膜E	3436	0.04
	実施例5	平膜F	3420	0.02
脂肪族ポリスルホン系加膜	実施例6	平膜G	3415	0.04
	実施例7	平膜H	3422	0.03
無膜加膜	比較例2	平膜I	3584	1.00

【0063】

【発明の効果】本発明のポリマーは生体適合性に優れるため、蛋白質や血球などの生体成分の吸着が少なく、吸着した蛋白質の変性や接触した血小板の粘着、活性化を抑制することができる。本発明のポリマーの利用分野としては、例えば、直接血液成分と接触して用いることが主たる目的となる医療用材料として、人工腎臓、人工心肺等の人工臓器類、人工血管、血液透析膜用や人工心肺用の血液チューブ、ブラッドアクセス、又は血液バッグ、カテーテル、さらに血漿分離膜や血球分離膜等の血液フィルターや血液成分吸着材等に用いることができる。

【0064】また、血液や細胞など生体へ及ぼす影響が少ないことから、各種細胞培養の担体やDDSのキャリアや創傷被覆材などにも優れた性能を発揮する。このような材料として本発明のポリマーを用いる場合、材料自体を基材として用いて中空糸、シート、フィルム、チュ

ーブとして成形するのみならず、種々の他のポリマーとブレンドして用いることもできる。さらに本発明のポリマーを溶媒に溶解し、この溶液を各種基材表面に塗布し、生体接触表面のみを改質することも可能である。

20 【図面の簡単な説明】

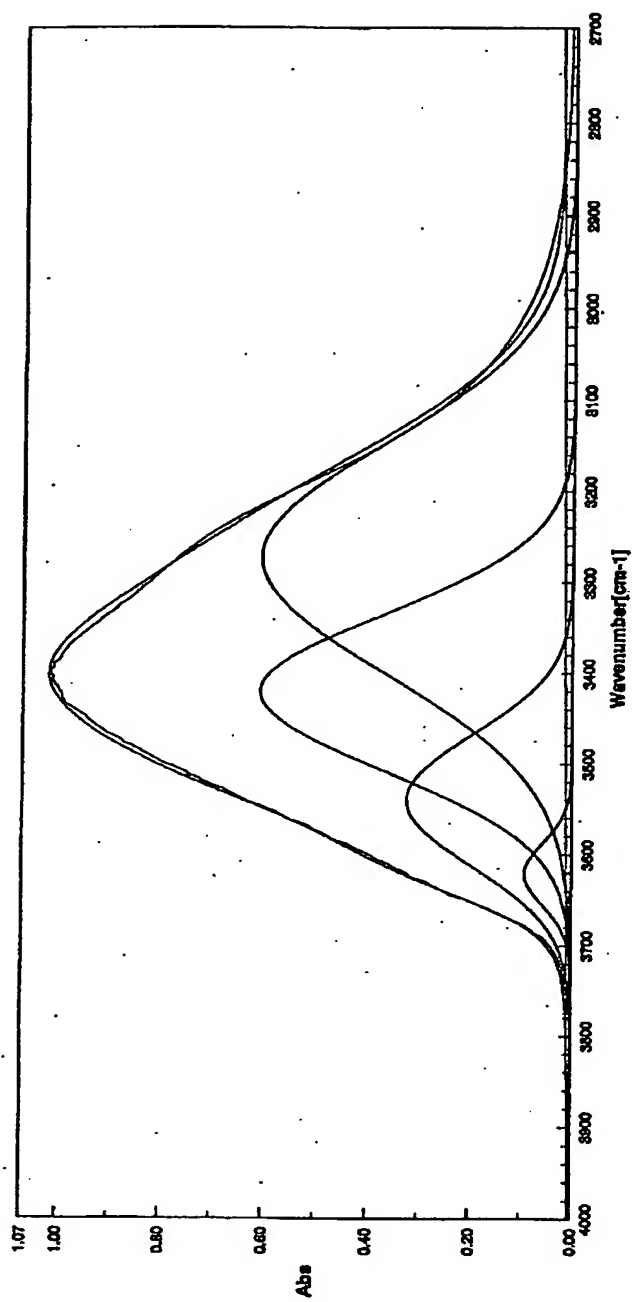
【図1】バルク水の赤外吸収スペクトル及びそれを4つのコンポーネントに分けてカーブフィッティングしたところを示す図。

【図2】実施例5の平膜Fに収着した水の赤外吸収スペクトル及びそれを4つのコンポーネントに分けてカーブフィッティングしたところを示す図。

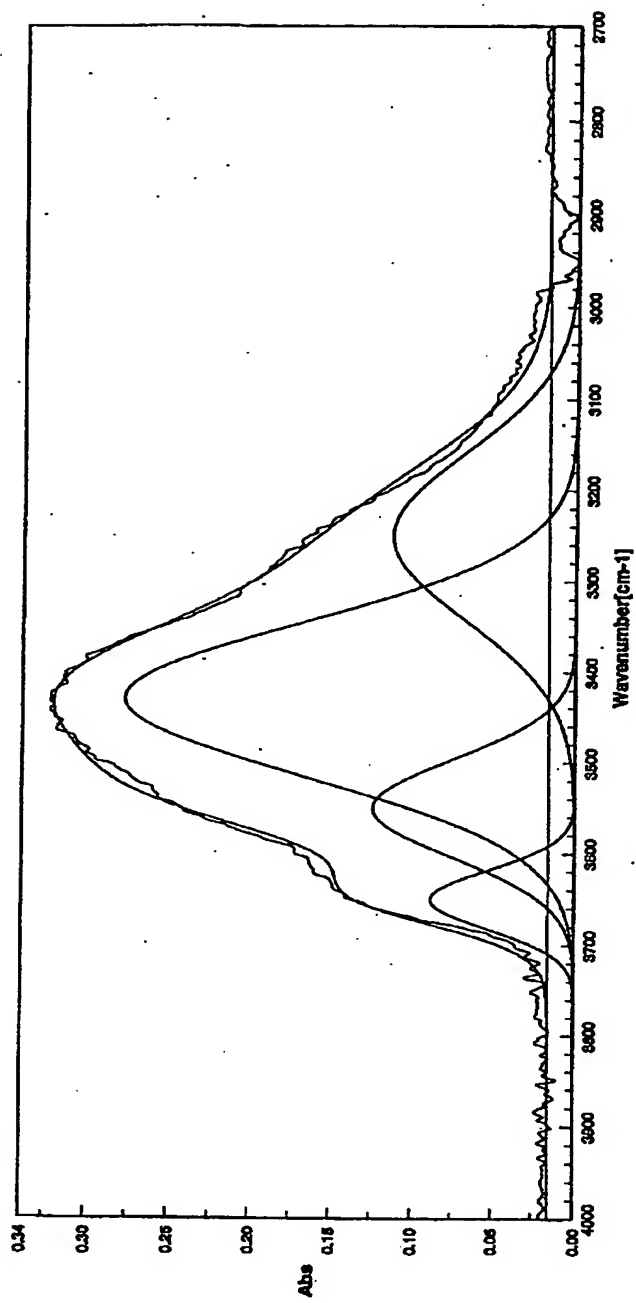
【図3】実施例7の平膜Hに収着した水の赤外吸収スペクトル及びそれを4つのコンポーネントに分けてカーブフィッティングしたところを示す図。

30 【図4】比較例2の平膜Iに収着した水の赤外吸収スペクトル及びそれを4つのコンポーネントに分けてカーブフィッティングしたところを示す図。

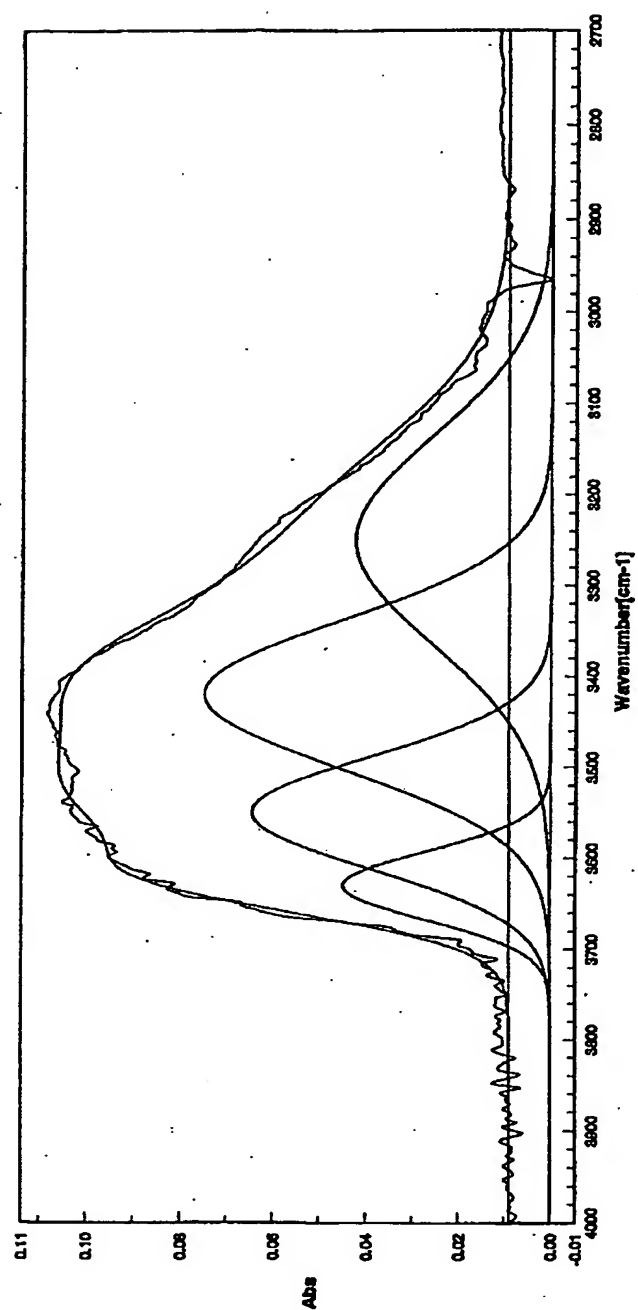
【図1】



【図2】



【図3】



【図4】

